



31 NUMERO 32 FECHA 33 PAIS		A1 12 PATENTE DE INVENCIÓN 21 NUMERO DE SOLICITUD 22 FECHA DE PRESENTACION 20 Abril 1993
----------------------------------	--	---

21 SOLICITANTE(S) LABORATORIOS CUSI, S.A. DOMICILIO Ctra. Francia, s/n.- 08320 EL MASNOU (BARCELONA)		NACIONALIDAD Española
72 INVENTOR(ES): MICHAEL VAN WIE BERGAMINI, de nacionalidad norteamericana, JOSE ALBERTO VALLET MAS, CARMEN OROS LAGUENS y ANTONIO LOPEZ CABRERA, estos tres de nacionalidad española.		
73 TITULAR(ES)		
11 N.º DE PUBLICACION	45 FECHA DE PUBLICACION	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
53 Int. Cl.		GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
54 TITULO "FORMULACION FARMACEUTICA A BASE DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO ESTEROIDICO O NO ESTEROIDICO Y UN ANTIBIOTICO PERTENECIENTE AL GRUPO DE LOS INHIBIDORES DE LA ADN GIRASA PARA SU UTILIZACION TOPICA OPTALMICA".		

57 RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)

Formulación farmacéutica a base de un agente antiinflamatorio esteroídico o no esteroídico y un antibiótico perteneciente al grupo de los inhibidores de la ADN Girasa para su utilización tópica oftálmica.

Comprende: 0,001-5,0% de un agente antiinflamatorio esteroídico o no esteroídico o un isómero, o un éster, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; 0,05-5,0% de un Inhibidor de la ADN Girasa, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente, uno o más ingredientes seleccionados entre agentes isotonzantes, amortiguadores del pH, agentes viscosizantes, agentes humectantes, agentes quelantes, agentes antioxidantes y/o agentes conservadores, además de uno o varios excipientes adecuados a la forma de presentación farmacéutica de la formulación. Dicha formulación presenta un pH comprendido entre 4 y 9.

Aplicación en el tratamiento de procesos inflamatorios oculares acompañados de infección.

1

TITULO DE LA INVENCION

FORMULACION FARMACEUTICA A BASE DE UN AGENTE ANTI-
INFLAMATORIO ESTEROIDICO O NO ESTEROIDICO Y UN ANTIBIOTI-
CO PERTENECIENTE AL GRUPO DE LOS INHIBIDORES DE LA ADN
5 GIRASA PARA SU UTILIZACION TOPICA OFTALMICA.

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

La presente invención se encuadra dentro del cam-
po técnico de las formulaciones farmacéuticas destinadas
al tratamiento de los procesos inflamatorios oculares
10 que se presentan acompañados de infección.

En particular la invención se refiere a la combi-
nación de un agente antiinflamatorio esteroide, prefe-
rentemente la Dexametasona o la Clobetasona, o un agente
antiinflamatorio no esteroide, preferentemente el Diclo-
15 fenac o la Indometacina, o una mezcla de ambos tipos de
agentes antiinflamatorios y uno, o varios, antibióticos
pertenecientes al grupo de los Inhibidores de la ADN
Girasa, principalmente el Lomefloxacino o el Ciproflox-
acino.

20

ESTADO DE LA TECNICA ANTERIOR A LA INVENCION

Las formulaciones destinadas al tratamiento de
las infecciones oftálmicas acompañadas de un proceso in-
flamatorio concomitante, son conocidas desde hace tiempo,
si bien, sigue siendo necesario el desarrollo de nuevas
25 composiciones que, siendo igual de efectivas o más que
las conocidas, presenten menos efectos secundarios y
sean más fáciles de aplicar, al tiempo que sean más es-
tables durante el almacenamiento, entre otras ventajas.

La Patente Estadounidense Nº. 3.985.873 de 12 de
30 Octubre de 1976, describe una solución oftálmica adecua-
da para el tratamiento de infecciones microbianas, espe-
cialmente bacterianas, del ojo y su entorno, conteniendo
sulfacetamida, una monosal soluble en agua medicinal o
farmacéuticamente aceptable del trimetoprim, una sal so-
35 luble en agua medicinal o farmacéuticamente aceptable de

1 la polimixina, especialmente la polimixina B, y agua, pre-
sentando la solución un pH comprendido entre 4,5 y 6,5. Es
ta solución es especialmente aplicable a infecciones del
ojo, tales como conjuntivitis aguda o crónica, cuencas in-
5 fectadas, úlceras de la córnea, queratitis, episcleritis,
blefaritis, etc., siendo también aplicable en cirugía of-
tálmica o en el caso de daños importantes en los ojos.

La PCT W.O. 89/0957 de 9 de Marzo de 1989 describe
composiciones farmacéuticas que comprenden tobramicina y
un esteroide, tal como dexametasona o fluormetolona para
su aplicación tópica oftálmica. Estas composiciones son
especialmente aplicables al tratamiento de pacientes que
muestran síntomas asociados con infecciones bacterianas
oftálmicas, las cuales conllevan inflamación, así como al
15 tratamiento de pacientes que pueden estar predispuestos
a desarrollar una infección oftálmica, ya sea como re-
sultado de un efecto inmunosupresor atribuible al compo-
nente esteroídico de la composición o como resultado de
una situación no relacionada con una terapia esteroídi-
ca.
20

La Patente Canadiense No. 2.013.188 de 27 de Mar-
zo 1990 se refiere a un sistema preservativo para formu-
laciones oftálmicas antimicrobianamente efectivas. Dichas
formulaciones incluyen un fármaco antiinflamatorio no es-
25 teroídico conteniendo un grupo -COOH en combinación con
un antibiótico, estando formado el sistema preservativo
por un preservativo de amonio cuaternario y un tensioac-
tivo de octilfenol polioxietilado no iónico y, todo ello,
en un medio acuoso. Estas formulaciones son útiles para
30 el tratamiento de enfermedades y/o situaciones que están
causadas por, asociadas a, o acompañadas de procesos in-
flamatorios, pudiendo mencionarse, entre otras, glaucoma,
edema macular, uveitis, retinopatía diabética o conjunti-
vitis, o en caso de cualquier traumatismo debido a ciru-
35 gía o a algún daño en el ojo.

1 Asimismo, es conocido que la asociación de un corticoide con un antibiótico, para el tratamiento de procesos infecciosos del polo anterior ocular, presenta las siguientes ventajas:

5 1. Acortan la evolución de la enfermedad ya que los signos y síntomas desaparecen con mayor rapidez.

 2. La combinación en un sólo frasco del antibiótico y el corticoide facilita el tratamiento al paciente, evitando errores y mejorando el cumplimiento del mismo.

10 3. Los corticoides administrados junto a antibióticos, ambos de forma tópica, disminuyen el picor e irritación de la mucosa que provocan estos últimos tras la administración (tolerancia).

15 Las ventajas, eficacia y seguridad de los preparados con combinaciones de antibiótico y corticoide para el tratamiento de los procesos infecciosos del polo anterior del ojo, ha sido probada repetidamente en numerosos ensayos clínicos y estudios experimentales.

20 Los corticoides tópicos pueden presentar en ocasiones efectos indeseables, sin embargo cuando se utilizan correctamente en combinación con antibióticos adecuados, son muy útiles para el tratamiento de las patologías en las que intervienen agentes infecciosos. Estos
25 preparados combinados son una potente arma terapéutica tanto para el oftalmólogo como para el médico en general.

 Un estudio a doble ciego realizado por Aragonés (Aragonés, J.V. The treatment of blepharitis: a controlled double blind study of combination therapy. Annals of Ophthalmology 1973, January 49-52), en pacientes con blefaritis crónica, mostró que la combinación de antiinflamatorio y antiinfeccioso es mucho más eficaz que el tratamiento antiinfeccioso solo. Los enfermos tratados únicamente con antibiótico y cuyos síntomas persistían fueron
30 tratados con corticoides, experimentando una espectacu-
35

1 lar mejoría. No se encontraron efectos indeseables debido
a los corticoides. El autor remarca las ventajas de un
solo frasco para la administración del tratamiento cuando
se deben aplicar dos fármacos ya que evita confusiones y
5 mejora el cumplimiento de la pauta por parte del enfermo.

Estudios clínicos realizados en blefaritis y ble-
faroconjuntivitis demuestran que la combinación antibió-
tico-corticoide alivia más rápidamente los signos y sín-
tomas y es efectiva en las variedades más graves de ble-
10 faritis. Opinan que estas asociaciones deberían estar a
disposición de los especialistas al menos en los casos
de blefaritis y blefaroconjuntivitis estafilocócica de
etiología mixta. (Leopold, I.H. Clinical use of Corti-
costeroids in anterior segment inflammatory disease ini-
15 tiated by replica ting agents. Tr Am Acad Ophth & Otol
(1975), 79(Jan-Feb):117-127). Alexander (Alexander et al.
A new corticosteroid-antibiotic preparation in eye and
ear infections. General Practitioner Clinical Trials
(1966); 197:94-96) obtiene conclusiones similares tanto
20 en blefaroconjuntivitis bacterianas como en el caso de
otitis externas y medias.

En un estudio realizado en modelo experimental de
queratitis bacteriana en conejos (Leibowitz, H.M.; -
Kupferman, A. Topically administered corticosteroids. Arch
25 Ophthalmol (1980), 98:1287-1290) se pudieron comprobar los
efectos producidos por la interacción de un antibiótico y
un corticoide. Los resultados mostraron que pese a la su-
puesta interferencia que los corticoides pueden ejercer en
los mecanismos de defensa del huésped ante la infección,
30 el balance de la combinación de los mismos aplicados de
forma tópica junto a un antibiótico, es positivo. El cor-
ticoide ejerce una acción antiinflamatoria inespecífica y
el antibiótico continúa eliminando microorganismos sin apa-
rente interferencia. Se llega a la conclusión de que un
35 corticoide aplicado de forma tópica junto con un régimen

1 tópico antibiótico apropiado no aumenta la replicación bac-
teriana si el corticoide no se administra más frecuente-
mente que el antibiótico. Cuando ambos fármacos se encuen-
5 tran combinados en un mismo preparado, la aplicación es
simultánea y con la misma frecuencia.

Leibowitz y Kupferman (Leibowitz, H.M.; Kupferman,
A. Drug interaction in the eye, Arch. Ophtalmol (1977),
95:682-685) realizaron un trabajo experimental con objeto
de estudiar posibles interacciones entre el corticoide y
10 antibiótico al ser instilados conjuntamente en el ojo.
Ninguna de las combinaciones estudiadas mostró disminu-
ción en la efectividad en comparación al corticoide, solo
e incluso se observó una mayor eficacia que parece indi-
car efecto sinérgico entre ambos compuestos.

15 Existen también referencias sobre el uso de cor-
ticoides en el curso de tratamiento con antibióticos en
infecciones oculares (Manabe, R.; Murai, Y. Clinical use
of sulbenicillin eye drops. Folia Ophtthal Jap (1974) 25
(12): 1313-1318), ambos en forma tópica, con el objeto de
20 disminuir el picor y la irritación que éstos últimos pro-
ducen.

A pesar de todo lo dicho en los párrafos preceden-
tes, la terapéutica antiinfecciosa ocular actual presenta
todavía bastantes inconvenientes, algunos de los cuales
25 se señalan en lo que sigue:

El tratamiento de infecciones oculares con trime-
toprim en solución oftálmica es efectivo frente a gérme-
nes Gram positivos (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influen-*
zae, *Strp. pneumoniae* y *Strp. viridiens*) y algunos Gram
30 negativos (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mira-*
bilis), pero su espectro de acción no es completo.

La polimixina B es activa únicamente frente a mi-
croorganismos Gram negativos (*Enterobacter*, *E. coli*, *Kleb-*
siella y muchas cepas de *Pseudomona aeruginosa*), pero su
35 espectro de acción tampoco es completo.

1 Otros antibióticos de uso oftálmico como gentami-
cina, ampicilina, tobramicina y cefalosporinas, presen-
tan con mucha frecuencia resistencias frente a ciertos
microorganismos, por lo que su uso se está restringien-
5 do poco a poco. El uso de dicha combinación antibiótica
mejora las posibilidades de tratamiento en estos casos.

 Además, pueden darse reacciones de hipersensibi-
lidad a los antibióticos anteriormente mencionados. En
el caso de la tobramicina su frecuencia es de hasta un
10 3%.

 Otros antibióticos de amplio espectro como el
Cloramfenicol pueden ser causa de reacciones adversas
graves (anemia aplásica) incluso al ser utilizados por
vía tópica.

15 Existen asimismo problemas de tolerancia para la
mayor parte de los antibióticos tópicos, ya que aún
siendo eficaces, no se ha logrado una formulación que
no produzca irritaciones.

 Es necesario por tanto un producto de amplio es-
20 pectro, que sea efectivo frente a Gram positivos y Gram
negativos, incluyendo Pseudomona aeruginosa. La terapéu-
tica debe ser segura, presentando la menor frecuencia
posible de reacciones adversas locales y sistémicas,
así como de reacciones alérgicas.

25 Además, con gran frecuencia los procesos infeccio-
sos se acompañan de un gran componente inflamatorio que
es preciso tratar mediante un antiinflamatorio no este-
roideo (AINE) o corticoides tópicos. Estos, aunque alta-
mente eficaces no están desprovistos de efectos secunda-
rios indeseables como empeoramiento del proceso infeccio-
30 so y aumento de la presión intraocular. Cuando el AINE o
el corticoide se administra conjuntamente con un antibió-
tico apropiado y no más frecuente que éste, estas reac-
ciones adversas se reducen al mínimo.

35 Sería por lo tanto muy ventajoso disponer de un

1 preparado único que aliviara tanto el proceso infeccioso
 como la inflamación de que se acompaña. Esto supondría
 una mayor comodidad para el médico y para el paciente y
 mejoraría el grado de cumplimiento del tratamiento. La
5 combinación antibiótico-corticoide, aunque indispensable,
 no cubre, como ya se ha indicado, todo el espectro de po-
 sibilidades clínicas ya que en ciertos pacientes está
 contraindicada su administración. En estos casos podría
10 utilizarse un antiinflamatorio no esteroide (AINE) sin
 riesgos y con un similar efecto antiinflamatorio.

 En esta línea, la presente invención presenta unas
 nuevas formulaciones farmacéuticas que, además del agente
 antiinflamatorio esteroídico o no esteroídico, incorporan
 un antibiótico perteneciente al grupo de los Inhibidores
15 de la ADN Girasa, apta para su administración tópica en
 procesos inflamatorios oculares que se presentan acompa-
 ñados de infección.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 La presente invención se refiere a una formulación
 farmacéutica en la que se combina un agente antiinflama-
 torio y un antibiótico para su utilización tópica en pro-
 cesos inflamatorios oculares que se presentan acompañados
 de infección.

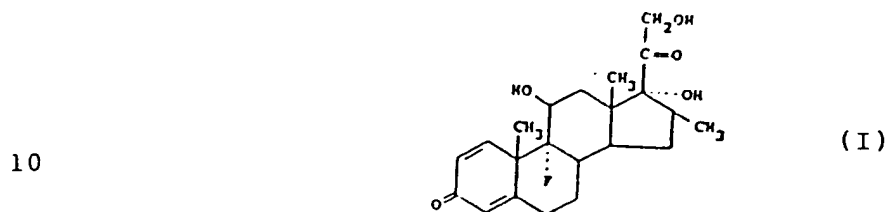
25 En particular la invención se refiere a una formu-
 lación farmacéutica en la que se combina un agente anti-
 inflamatorio esteroídico o no esteroídico y un antibióti-
 co perteneciente al grupo de los Inhibidores de la AND
 Girasa.

30 Los procesos inflamatorios oculares acompañados de
 infección que pueden ser tratados con las formulaciones
 descritas en la presente invención son queratitis margi-
 nal, blefaroconjuntivitis, quetaroconjuntivitis flicte-
 nular o cualquier trauma ocular causado por un accidente
 o una intervención quirúrgica. Además las inflamaciones
35 y las infecciones oculares también pueden ser tratadas

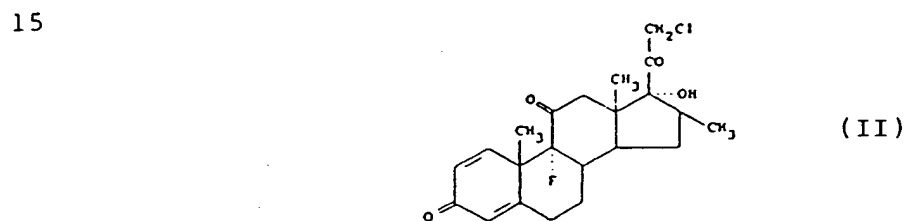
1 con las formulaciones descritas en la presente invención.

Entre los agentes antiinflamatorios de tipo esteroide que pueden incorporarse en las formulaciones de la presente invención, pueden mencionarse los siguientes:

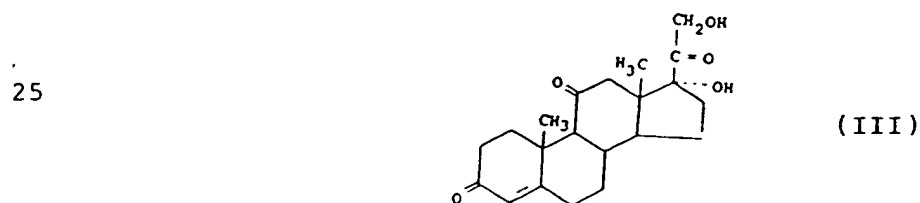
5 - Betametasona, de fórmula estructural (I):



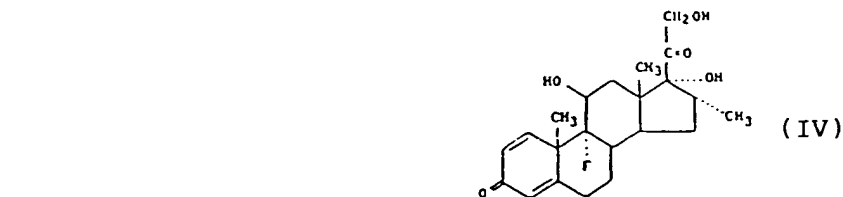
- Clobetasona, de fórmula estructural (II):



- Cortisona, de fórmula estructural (III):

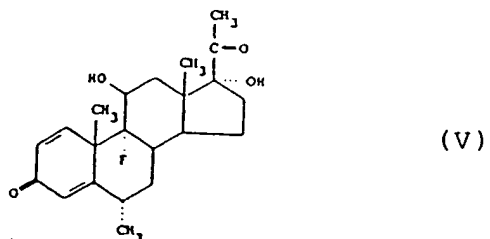


30 - Dexametasona, de fórmula estructural (IV):



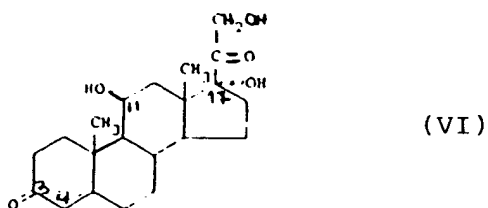
- 1 - Fluorometolona, de fórmula estructural (V):

5



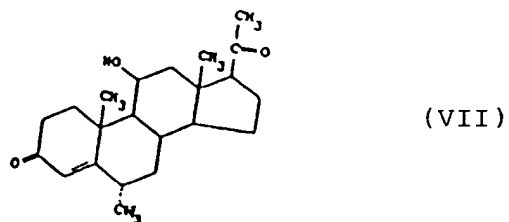
- 10 - Hidrocortisona, de fórmula estructural (VI):

15



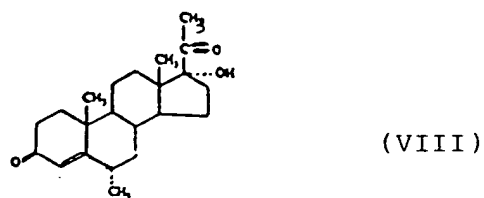
- 20 - Medrisona, de fórmula estructural (VII):

25



- 25 - Medroxiprogesterona, de fórmula estructural (VIII):

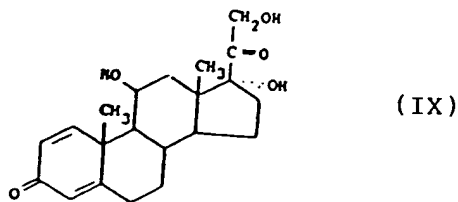
30



35

- 1 - Prednisolona, de fórmula estructural (IX):

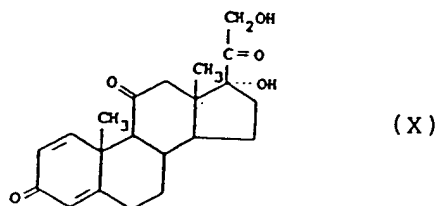
5



10

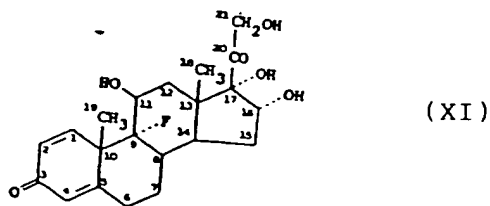
- Prednisona, de fórmula estructural (X):

15



20

- Triamcinolona, de fórmula estructural (XI):



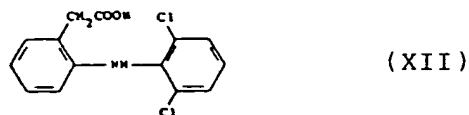
25

Por otra parte, entre los agentes antiinflamatorios de tipo no esteroídico que pueden incorporarse en las formulaciones de la presente invención, pueden mencionarse los siguientes:

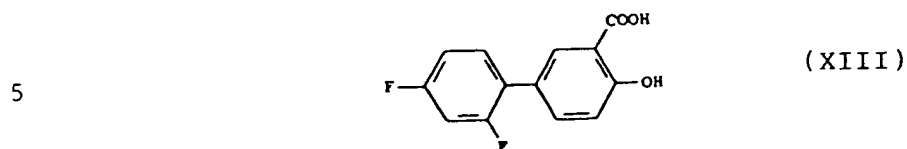
30

- Diclofenaco, de fórmula estructural (XII):

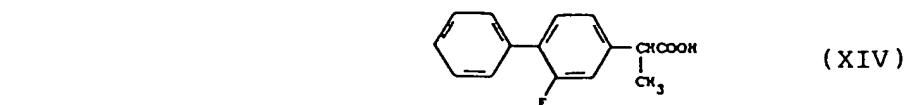
35



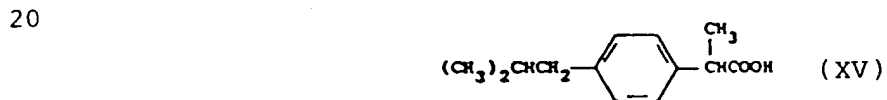
- 1 - Diflusinal, de fórmula estructural (XIII):



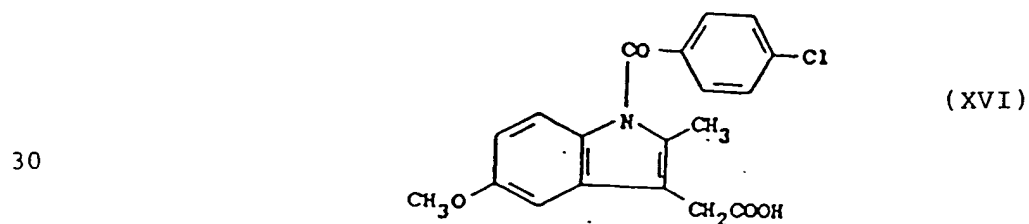
- 10 - Flurbiprofeno, de fórmula estructural (XIV):



- Ibuprofen, de fórmula estructural (XV):

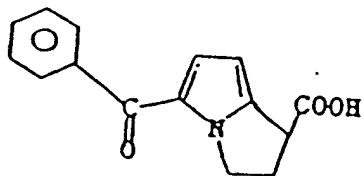


- 25 - Indometacina, de fórmula estructural (XVI):



- Ketorolaco, de fórmula estructural (XVII):

1

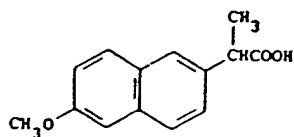


(XVII)

5

- Naproxen, de fórmula estructural (XVIII):

10

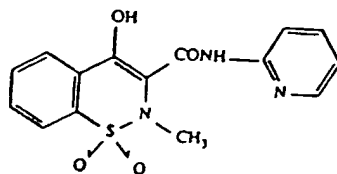


(XVIII)

15

- Piroxicam, de fórmula estructural (XIX):

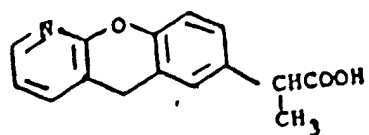
20



(XIX)

25

- Pranoprofeno, de fórmula estructural (XX):



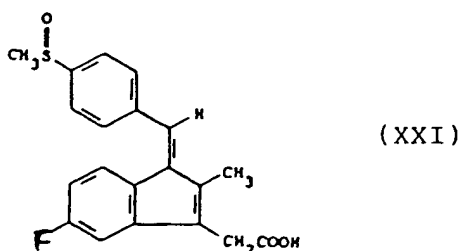
(XX)

30

- Sulindac, de fórmula estructural (XXI):

35

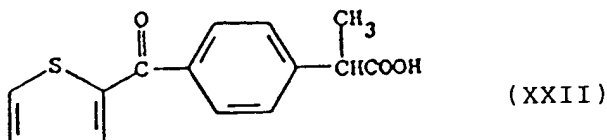
1



5

- Suprofeno, de fórmula estructural (XXII):

10



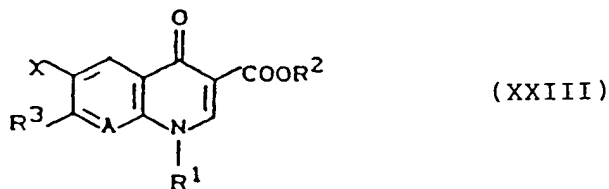
15

También es posible incorporar, en las formulaciones de la presente invención, una combinación de ambos tipos de agentes antiinflamatorios.

Asimismo, la presente invención incluye los isómeros, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos.

Los antibióticos contenidos en las formulaciones de la presente invención, pertenecen al grupo de los Inhibidores de la ADN Girasa y tienen la fórmula general (XXIII) siguiente:

30

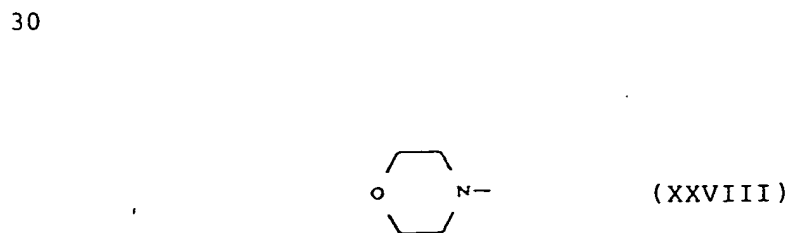
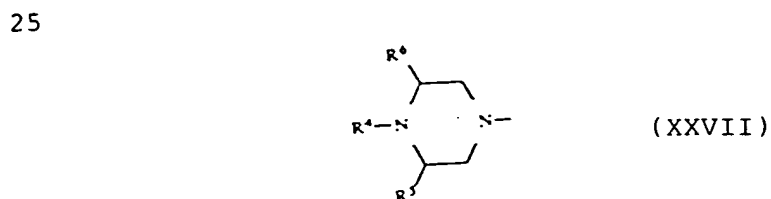
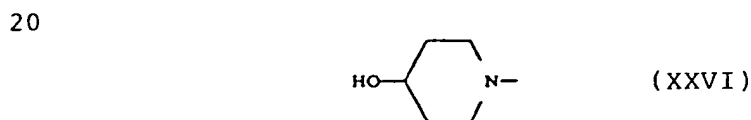
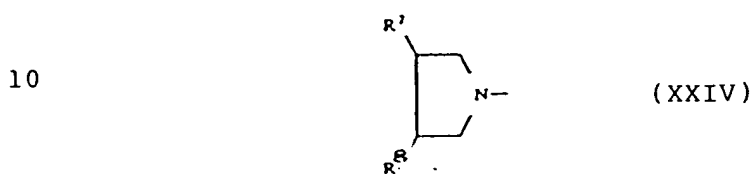


donde

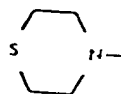
R¹ representa un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, vinilo, 2-hidroxietilo, 2-fluoro-

35

1 etilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilami-
no, fenilo, 4-fluorofenilo ó 2,4-difluorofenilo;
R² representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 áto-
mos de carbono ó (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo;
5 R³ representa un grupo metilo o un grupo amino cíclico
seleccionado entre los de las fórmulas (XXIV) a (XXXIV)
siguientes:

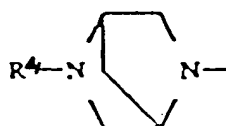


1



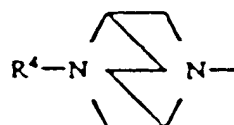
(XXIX)

5



(XXX)

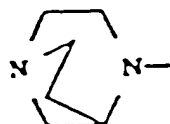
10



(XXXI)

15

20



(XXXII)

25



(XXXIII)

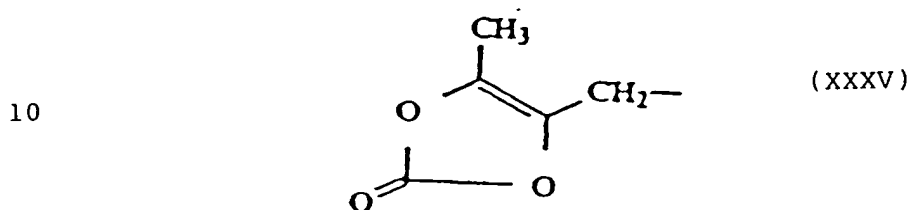
30



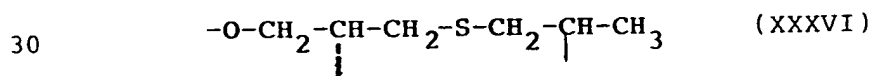
(XXXIV)

35

1 en las que
 R^4 representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, 2-hidroxietilo, alilo, propargilo, 2-oxopropilo, 3-oxobutilo, fenacilo, formilo, $\text{CFCl}_2\text{-S}$,
 5 $\text{CFCl}_2\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{O-CO-SO-}$, bencilo, 4-aminobencilo o un grupo de fórmula (XXXV):



R^5 representa un hidrógeno o un grupo metilo;
 15 R^6 representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo ó benciloximetilo;
 R^7 representa un hidrógeno, un grupo amino, metilamino, etilamino, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroxilo ó hidroximetilo, y
 20 R^8 representa un hidrógeno, un grupo metilo, etilo ó cloro;
 X representa un hidrógeno, flúor, cloro ó un grupo nitró y
 A representa un nitrógeno o un grupo C-R^9 , donde
 25 R^9 representa un hidrógeno, un halógeno, como el fluor o el cloro, un grupo metilo, nitro ó
 A, junto con un R^1 , puede formar un puente con las estructuras (XXXVI) ó (XXXVII) siguientes:



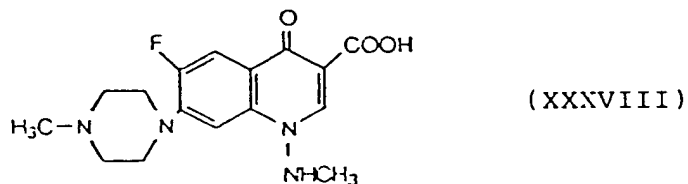
35

1 La presente invención también incluye los isóme-
ros, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los
citados compuestos.

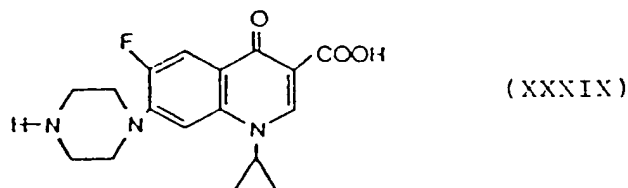
5 Los antibióticos pertenecientes al grupo de los
Inhibidores de la ADN Girasa incluídos en la presente
invención son activos frente a un gran número de micro-
organismos Gram-negativos y Gram-positivos. Microorga-
nismos Gram -positivos sensibles a los compuestos in-
cluídos en la presente invención son Staphylococcus
10 aureus (incluyendo las cepas meticilin-resistentes),
Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus warnerii y
Staphylococcus pneumoniae, Microorganismos Gram-negati-
vos sensibles a los compuestos incluídos en la presente
invención son Acinetobacter Calcoacetius, Aeromonas Hy-
15 drophyla, Proteus Mirabilis, Serratia Marcescens, Haemo-
philus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia co-
li, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae y otras En-
terobacteriaceae, anaerobias y Legionella. También los an-
tibióticos incluidos en la presente invención han mostrado
20 una excelente actividad frente a la Neisseria gonorrhoeae
y Chlamydia trachomatis.

En concreto las formulaciones de la presente inven-
ción incluye uno o varios Inhibidores de la ADN Girasa,
tales como:

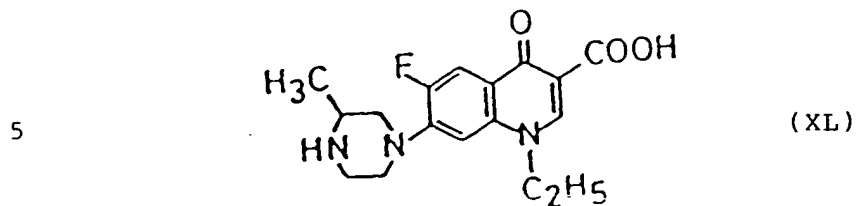
25 - Amifloxacino, de fórmula estructural (XXXVIII):



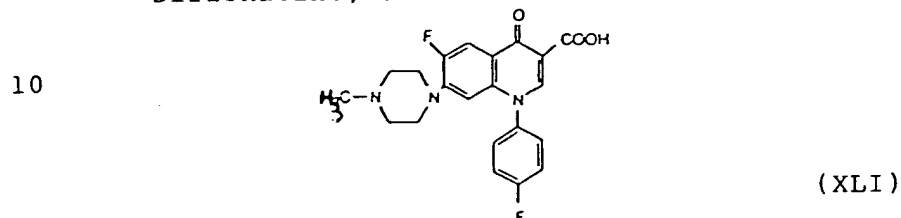
- Ciprofloxacino, de fórmula estructural (XXXIX):



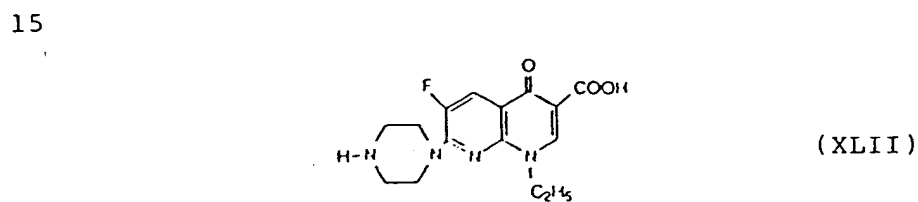
- 1 - 8-Desfluorolomefloxacin, de fórmula estructural (XL):



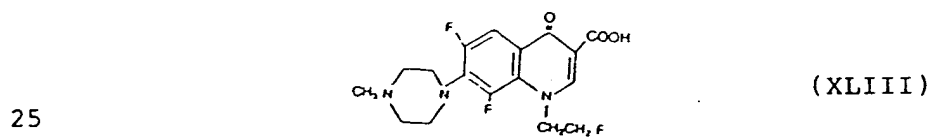
- Difloxacin, de fórmula estructural (XLI):



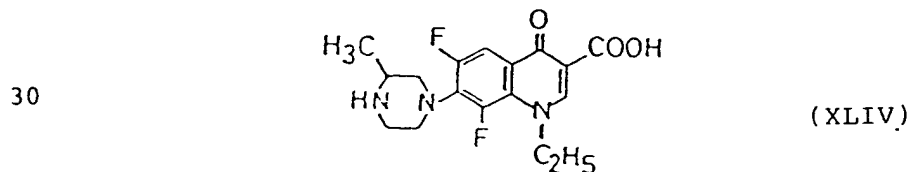
- Enoxacin, de fórmula estructural (XLII):



- 20 - Fleroxacin, de fórmula estructural (XLIII):

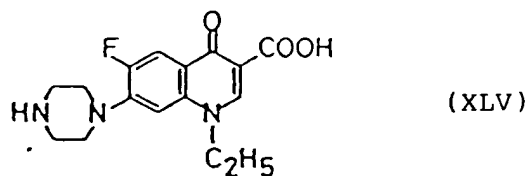


- Lomefloxacin, de fórmula estructural (XLIV):



- Norfloxacin, de fórmula estructural (XLV):

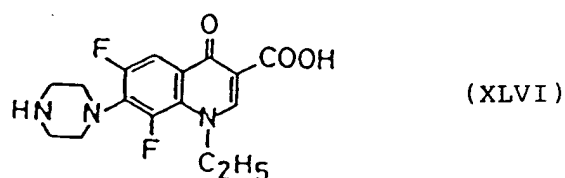
1



5

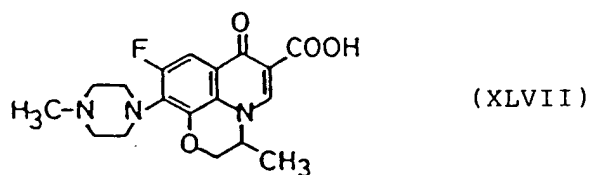
- 8F-Norfloxacin, de fórmula estructural (XLVI):

10



- Ofloxacin, de fórmula estructural (XLVII):

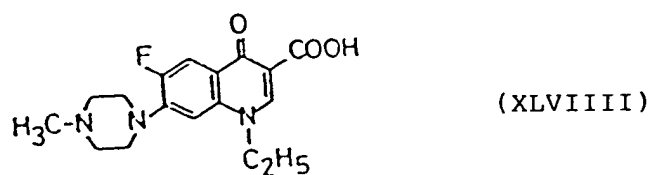
15



20

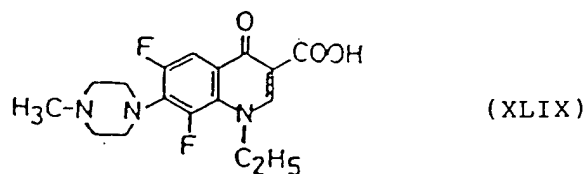
- Pefloxacin, de fórmula estructural (XLVIII):

25



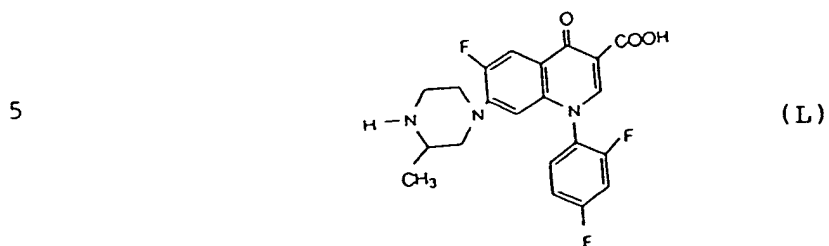
- 8F-Pefloxacin, de fórmula estructural (XLIX):

30



35

1 - Temafloxacino, de fórmula estructural (L):



10 Las composiciones de la presente invención comprenden la combinación de un agente antiinflamatorio esteroide, o un agente antiinflamatorio no esteroide, o una mezcla de ambos tipos de agentes antiinflamatorios y uno, o varios, antibióticos pertenecientes al grupo de los Inhibidores de la ADN Girasa.

15 Estas composiciones también pueden contener otros compuestos utilizados tradicionalmente en preparados oftálmicos, como son agentes isotonzantes, sustancias amortiguadoras del pH, agentes viscosizantes, agentes humectantes, agentes quelantes, agentes antioxidantes y agentes conservadores.

20 La incorporación de algún representante de los grupos de compuestos citados anteriormente depende de las características que se quieran conferir a los preparados finales. La elección de un compuesto u otro depende de las características físicas, físico-químicas y químicas del resto de los componentes de la formulación en orden a obtener un preparado estable, bien tolerado y terapéutica-

25 mente eficaz.

30 En los párrafos siguientes, tanto en la parte descriptiva de la presente memoria como en la Nota Reivindicatoria, los porcentajes se expresan en peso/volumen en aquellos casos en que la forma farmacéutica resultante sea líquida. Es decir, una disolución, una suspensión, una emulsión, la fracción líquida de un preparado extemporáneo, etc. Sin embargo, en los casos en que el producto re-

35

1 sultante de la aplicación de la invención sea un sólido o
un semisólido, como una pomada, un gel, la fracción sólida
de un preparado extemporáneo, etc., el porcentaje se
expresa en peso/peso.

5 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención
contienen 0,001-5,0% del agente antiinflamatorio o sus derivados
antes indicados, junto con 0,05-5,0% del Inhibidor de la ADN-Girasa
o sus derivados también mencionados anteriormente. Dichas formulaciones
10 presentan un pH comprendido entre 4 y 9.

 Como agentes isotonzantes se pueden nombrar el Cloruro
sódico, la Glicerina, el Manitol y el Sorbitol, entre otros. Estos
compuestos se utilizan para conseguir la tonicidad requerida en el
preparado. Típicamente estos
15 compuestos se utilizan en niveles comprendidos entre 0,4 y un 1,4%.

 Como sustancias amortiguadoras del pH, se pueden incluir los
Acetatos, los Citratos, los Boratos y los Fosfatos entre otros. Este
tipo de productos se introducen en las formulaciones para mantener el
pH estable durante la vida del producto y mejorar la tolerancia cuando
20 la utilización del producto así lo requiera. Típicamente estos
compuestos se utilizan en niveles comprendidos entre 0,01 y un 2,0%.

25 Como agentes viscosizantes, que mejoran el tiempo de
residencia del producto en su lugar de aplicación o aseguran la
homogeneidad de la dosificación en los casos en que el producto
resultante es una suspensión, se pueden citar el Alcohol polivinílico,
la Polivinilpirrolidona, la Metilcelulosa, la Hidroxipropilcelulosa,
30 la Hidroxietilcelulosa, la Carboximetilcelulosa, la Hidroxipropilmetilcelulosa,
entre otros. Típicamente estos compuestos se utilizan en niveles
comprendidos entre 0,01 y un 2,0%.

35 Como agentes humectantes, que mejoran el contac-

1 to entre el sólido y el vehículo acuoso en las composi-
ciones que resulten ser suspensiones o mejoran la solubi-
lidad de algunos de los componentes de la formulación, se
pueden incluir los Alcoholes grasos polietoxilados, los
5 Alquilfenoles polietoxilados, los Acidos grasos polieto-
xilados, los Esteres de sorbitano, las Alcanolamidas, el
Alcohol cetílico, los Esteres de poliglicoles, entre
otros tensioactivos no iónicos. Típicamente estos compues-
tos se utilizan en niveles comprendidos entre un 0,01 y un
10 2,0%.

Como agentes quelantes podemos citar el Acido cí-
trico y la sal disódica del Acido etilendiamino tetracé-
tico, EDTA. Estos compuestos se incluyen para mejorar la
actuación de los agentes conservadores. Típicamente estos
15 compuestos se utilizan en niveles comprendidos entre un
0,01 y un 2,0%.

Como agentes antioxidantes, para estabilizar las
formulaciones incluidas en la presente invención, podemos
destacar el Acido Ascórbico, el BHT, el Sulfito sódico,
20 Bisulfito sódico y el Metabisulfito sódico entre otros. Tí-
picamente estos compuestos se utilizan en niveles compren-
didos entre un 0,01 y un 2,0%.

Como agentes conservadores, para evitar la conta-
minación del producto, se pueden incluir los derivados de
amonio cuaternarios, como Cloruro de Benzalconio, el Bro-
muro de Cetilmetilamonio, el Cloruro de Cetilpiridina, los
derivados organomercuriales, como el Timerosal, el Acetato
fenilmercúrico y el Nitrato Fenilmercúrico, y los p-Hidro-
xibenzoatos de metilo y de propilo, y sus sales sódicas, el
25 Clorbutanol, el Alcohol Beta-feniletílico, el Alcohol ben-
cílico, el Diacetato de Clorhexidina, el Digluconato, el
Acido Sórbico, entre otros. Las formulaciones de la presen-
te invención también incluyen las mezclas de los citados
compuestos. Típicamente estos compuestos se utilizan en ni-
35 veles comprendidos entre un 0,0005 y un 1,0%.

1 Otros excipientes opcionales se pueden utilizar
en función de las características de los Inhibidores de
la ADN Girasa y de los agentes antiinflamatorios utili-
zados, como pueden ser agentes que incrementen la solu-
5 bilidad (Ciclodextrinas), agentes Crioprotectores (Dex-
trano, Manitol, Acido Cítrico, Acido Tartárico) cuando
la forma farmacéutica resultante precise ser un prepara-
do extemporáneo para mejorar la estabilidad, los exci-
pientes utilizados normalmente en pomadas farmacéuticas
10 (Aceite mineral, Parafina, Lanolina, Colesterina, etc.),
o los excipientes utilizados normalmente en la obtención
de hidrogeles (Poli(hidroxietilmetacrilato), Poli(N-vinil-
pirrolidona), Alcohol Polivinílico, Polímeros del Acido Acrí-
lico, como son todos los tipos de Carbopol, entre otros).

15 La presente invención incluye las diferentes for-
mas farmacéuticas (disoluciones, suspensiones, emulsio-
nes, pomadas y preparados extemporáneos) obtenidas al
combinar los diferentes compuestos citados anteriormente.
Las características de los componentes elegidos pueden con-
20 dicionar la forma farmacéutica necesaria para obtener un
preparado estable, bien tolerado y terapéuticamente efi-
caz.

 En concordancia con la presente invención, la com-
binación resultante incorpora entre un 0,001 y un 5% de los
25 respectivos agentes antiinflamatorios, preferiblemente entre
un 0,05 y un 3% de los agentes antiinflamatorios y entre
un 0,05 y un 5,0% de los respectivos Inhibidores de la ADN
Girasa, preferentemente entre 0,10 y un 1,5% de los Inhibi-
dores de la ADN Girasa.

30 El pH de las formulaciones incluidas en la presen-
te invención oscila entre 4 y 9, dependiendo el rango ópti-
mo de los agentes antiinflamatorios, o mezcla de ellos, y
de los Inhibidores de la ADN Girasa, o mezcla de ellos,
elegidos. Para ajustar el pH de las formulaciones al valor
35 deseado, además de los agentes amortiguadores comentados

1 anteriormente, se pueden utilizar ácidos (Clorhídrico,
Sulfúrico, etc.) o bases (hidróxido sódico, Hidróxido po-
tásico, etc.).

5 La cantidad de preparado que se puede administrar
al animal receptor depende de la naturaleza de éste (es-
pecie, edad, tamaño) así como del estado general de sa-
lud y de la severidad y tipo de la enfermedad que padez-
ca. Aunque la pauta de la dosificación la ha de estable-
cer el médico, se recomienda que la aplicación de las for-
10 mulaciones incluídas en la presente invención se realice
de 2 a 4 veces al día, instilando cada vez una o dos go-
tas.

15 Las formulaciones incluídas en la presente inven-
ción pueden ser envasadas en los recipientes utilizados
normalmente para este tipo de preparados, atendiendo al
tipo de forma farmacéutica resultante.

Las combinaciones incluídas en la presente inven-
ción se han de elaborar en condiciones estériles.

20 La presencia de los Inhibidores de la ADN Girasa
no afecta a la actividad de los agentes antiinflamato-
rios utilizados, así como la presencia de los agentes an-
tiinflamatorios no interfiere en la actividad antimicro-
biana de Inhibidores de la ADN Girasa.

25 Las formulaciones descritas en la presente inven-
ción resultan antimicrobiológicamente efectivas según los
criterios de la Farmacopea Británica frente a Pseudomonas
aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida Albicans y As-
pergillus niger.

MODOS DE REALIZACION DE LA PRESENTE INVENCION

30 La presente invención se ilustra adicionalmente me-
diante los siguientes Ejemplos representativos de las com-
posiciones incluídas en la presente invención, los cuales
no deben considerarse como limitaciones del ámbito de la
misma.

35 -----

1 EJEMPLO Nº. 1. Suspensión oftálmica

	SUSTANCIA	CANTIDAD PARA 100 ml.
	Clobetasona 17 Butirato	0,100 g
5	Lomefloxacino HCl	0,300 g
	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,500 g
	Glicerina c.s.p	300 mOsmol/kg
	Polisorbato 80	0,100 g
	EDTA Na ₂	0,025 g
10	Cloruro de Benzalconio	0,003 g
	Acido Clorhídrico/hidróxido sódico c.s.p.	pH 4,8-5,6
	Agua purificada c.s.p.	100 ml.

15 Para la obtención de la suspensión oftálmica se coloca en un recipiente adecuado el 90% del agua de la formulación y se adiciona el Cloruro de Benzalconio, la Glicerina, el EDTA y el Lomefloxacino. Se ajusta el pH con Acido Clorhídrico ó Hidróxido sódico y se adicionan los siguientes componentes: Polisorbato 80 y la Hidroxipropilmetilcelulosa. Se completa el volumen con agua purificada y se filtra la disolución resultante a través de un sistema de filtración de 0,22 micras previamente esterilizado. El filtrado resultante se recoge en zona estéril y en esas condiciones se adiciona la Clobetasona 17 Butirato, previamente esterilizada. El sistema se homogeiniza con un Turboagitador. La suspensión obtenida se dosifica en frascos adecuados, previamente esterilizados.

25 EJEMPLO Nº. 2. Suspensión oftálmica

	SUSTANCIA	CANTIDAD PARA 100 ml.
30	Fluorometolona	0,100 g
	Norfloxacino	0,300 g
	Hidroxietilcelulosa	0,250 g
	Cloruro Sódico c.s.p.	300 mOsmol/kg
35	Polisorbato 80	0,100 g

1	EDTA Na ₂	0,025 g
	Cloruro de Benzalconio	0,004 g
	Acido acético	0,240 g
	Acetato sódico	0,320 g
5	Acido Clorhídrico/Hidróxido sódico c.s.p.	pH 4,8-5,6
	Agua purificada c.s.p.	100 ml.

Para la obtención de la suspensión oftálmica se coloca en un recipiente adecuado el 90% del agua de la formulación, y se adiciona el Cloruro de Benzalconio, el Acido Acético, el Acetato sódico, el Cloruro sódico, el EDTA y el Norfloxacino. Se ajusta el pH con Acido Clorhídrico ó Hidróxido sódico y se adicionan los siguientes componentes: Polisorbato 80 y la Hidroxietilcelulosa. Se completa el volúmen con agua purificada y se filtra la disolución resultante a través de un sistema de filtración de 0,22 micras previamente esterilizado. El filtrado resultante se recoge en zona estéril y en esas condiciones se adiciona la Fluorometolona, previamente esterilizada. El sistema se homogeiniza con un Turboagitador. La suspensión obtenida se dosifica en frascos adecuados, previamente esterilizados.

EJEMPLO Nº. 3. Suspensión oftálmica

25	SUSTANCIA	CANTIDAD PARA 100 ml.
	Dexametasona	0,100 g
	Ciprofloxacino HCl	0,300 g
	Hidroxietilcelulosa	0,500 g
	Manitol c.s.p.	300 mOsmol/kg
30	Polisorbato 80	0,100 g
	EDTA Na ₂	0,025 g
	Cloruro de Benzalconio	0,010 g
	Acido acético	0,120 g
	Acetato sódico	0,160 g
35	Acido Clorhídrico/Hidróxido sódico c.s.p.	pH 4,8-5,6
	Agua purificada c.s.p.	100 ml.

1 Para la obtención de la suspensión oftálmica se co-
loca en un recipiente adecuado el 90% del agua de la
formulación, y se adiciona el Cloruro de Benzalconio, el
Acido Acético, el Acetato sódico, el Manitol, el EDTA y
5 el Ciprofloxacino. Se ajusta el pH con Acido Clorhídrico
ó Hidróxido sódico y se adicionan los siguientes compo-
nentes: Polisorbato 80 y la Hidroxietilcelulosa. Se com-
pleta el volúmen con agua purificada y se filtra la di-
solución resultante a través de un sistema de filtración
10 de 0,22 micras previamente esterilizado. El filtrado re-
sultante se recoge en zona estéril y en esas condiciones
se adiciona la Dexametasona, previamente esterilizada. El
sistema se homogeiniza con un Turboagitador. La suspen-
sión obtenida se dosifica en frascos adecuados, previa-
15 mente esterilizados.

EJEMPLO Nº. 4. Pomada oftálmica

	SUSTANCIA	CANTIDAD PARA 100 g.
	Indometacina	0,100 g
20	Norfloxacino	0,100 g
	Parafina c.s.p.	100 g.

25 Para la obtención de la pomada oftálmica, se mez-
clan por separado cada uno de los principios activos, pre-
viamente esterilizados, con una cantidad de parafina 50
veces superior a su peso. Se refina cada una de las mez-
clas por separado a través de un molino de rodillos y
posteriormente se mezclan con la cantidad restante de pa-
rafina. La mezcla se homogeiniza en una batidora, se vuel-
ven a refinar a través de un molino de rodillos si es ne-
30 cesario, y finalmente se dosifican en tubos previamente
esterilizados.

REIVINDICACIONES

1

1. Formulación farmacéutica a base de un agente antiinflamatorio esteroídico o no esteroídico y un anti-
biótico perteneciente al grupo de los Inhibidores de la
ADN Girasa para su utilización tópica oftálmica, caracte-
rizada porque comprende:

5

- 0,001-5,0% de un agente antiinflamatorio esteroídico o no esteroídico, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

10

- 0,05-5,0% de un Inhibidor de la ADN Girasa, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

- opcionalmente, 0,4-1,4% de un agente isotonizante;

15

- opcionalmente, 0,01-2,0% de un agente amortiguador del pH;

- opcionalmente, 0,01-2,0% de un agente viscosizante;

20

- opcionalmente, 0,01-2,0% de un agente humectante;

- opcionalmente, 0,01-2,0% de un agente quelante;

- opcionalmente, 0,01-2,0% de un agente antioxidante;

25

- opcionalmente, 0,0005-1,0% de un agente conservador;

- opcionalmente, un excipiente adecuado a la forma de presentación farmacéutica de la formulación, presentando dicha formulación un pH comprendido entre 4 y 9.

30

2. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Betametasona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35

3. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Clobetasona, o un isómero, o un éster o una de sus sa-

1 les farmacéuticamente aceptables.

4. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Cortisona, o un isómero, o un éster o una de sus sales
5 farmacéuticamente aceptables.

5. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Dexametasona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 6. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Fluorometolona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es
15 la Hidrocortisona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es
20 la Medrisona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Medroxiprogesterona, o un isómero, o un éster o una de
25 sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Prednisolona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 11. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Prednisona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es
35

1 la Triamcinolona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Diclofenaco, o un isómero, o un éster o una
5 de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Diflusal, o un isómero, o un éster o
10 una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Flurbiprofeno, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Ibuprofeno, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es la Indometacina, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Ketorolaco, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

19. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Naproxen, o un isómero, o un éster o una
30 de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Piroxicam, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

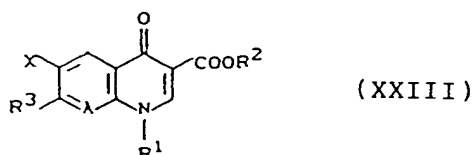
21. Una formulación según la reivindicación 1,

1 caracterizada porque el agente antiinflamatorio no es-
terioide es el Pranoprofeno, o un isómero, o un éster o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 22. Una formulación según la reivindicación 1,
caracterizada porque el agente antiinflamatorio no es-
terioide es el Sulindac, o un isómero, o un éster o una
de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 23. Una formulación según la reivindicación 1,
caracterizada porque el agente antiinflamatorio no es-
terioide es el Suprofen, o un isómero, o un éster o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 24. Una formulación según la reivindicación 1,
caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa tie-
ne la siguiente fórmula general (XXIII):



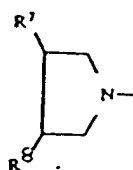
20 donde

R^1 representa un grupo metilo, etilo, propilo, isopro-
pilo, ciclopropilo, vinilo, 2-hidroxietilo, 2-fluoro-
25 etilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilami-
no, fenilo, 4-fluorofenilo ó 2,4-difluorofenilo;

R^2 representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4
átomos de carbono ó (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-me-
tilo;

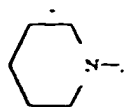
30 R^3 representa un grupo metilo o un grupo amino cíclico
seleccionado entre los de las fórmulas (XXIV) a (XXXIV)
siguientes:

1



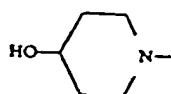
(XXIV)

5



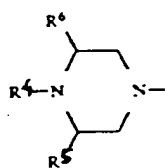
(XXV)

10



(XXVI)

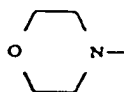
15



(XXVII)

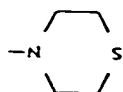
20

25



(XXVIII)

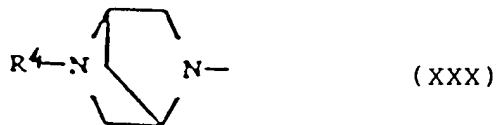
30



(XXIX)

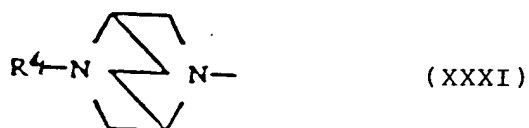
35

1



5

10



15



20



25



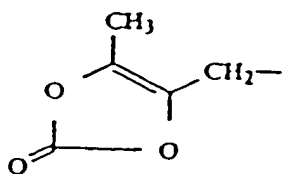
30

en las que

R^4 representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, 2-hidroxietilo, alilo, propargilo, 2-oxo-propilo, 3-oxobutilo, fenacilo, formilo, $\text{CFCl}_2\text{-S-}$, $\text{CFCl}_2\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{O-CO-SO-}$, bencilo, 4-aminobencilo ó un grupo de fórmula (XXXV):

35

1



(XXXV)

5

R^5 representa un hidrógeno ó un grupo metilo;

R^6 representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo ó benciloximetilo;

10 R^7 representa un hidrógeno, un grupo amino, metilamino, etilamino, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroxilo ó hidroximetilo y

R^8 representa un hidrógeno, un grupo metilo, etilo ó cloro,

X representa un hidrógeno, flúor, cloro o un grupo nitro y

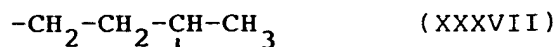
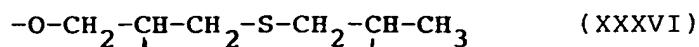
15 A representa un nitrógeno o un grupo $C-R^9$, donde

R^9 representa un hidrógeno, un halógeno, como el fluor

o el cloro, un grupo metilo, nitro o

A, junto con un R^1 , puede formar un puente con las estructuras (XXXVI) ó (XXXVII) siguientes:

20



25

25. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Ciprofloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

26. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el 8-Desfluorolomefloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35

27. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Difloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales

1 farmacéuticamente aceptables.

28. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Enoxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales
5 farmacéuticamente aceptables.

29. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Fleroxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 30. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Lomefloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

31. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Norfloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
15

32. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el 8F-Norfloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
20

33. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Ofloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
25

34. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Pefloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el 8F-Pefloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmaceúticamente aceptables.
30

36. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es
35

1 el Temafloxacino, o un isómero, o un éster o una de
sus sales farmacéuticamente aceptables.

37. Una formulación según la reivindicación 1,
caracterizada porque el agente isotonzante está selec-
5 cionado del grupo formado por el Cloruro sódico, la Gli-
cerina, el Manitol y el Sorbitol.

38. Una formulación según la reivindicación 1,
caracterizada porque el agente amortiguador está selec-
cionado del grupo formado por los Acetatos, los Citra-
10 tos, los Boratos y los Fosfatos.

39. Una formulación según la reivindicación 1,
caracterizada porque el agente viscosizante está selec-
cionado del grupo formado por el Alcohol polivinílico,
la Polivinilpirrolidona, la Metilcelulosa, la Hidroxi-
15 propilcelulosa, la Hidroxiethylcelulosa, la Carboxime-
tilcelulosa y la Hidroxipropilmetilcelulosa.

40. Una formulación según la reivindicación 1,
caracterizada porque el agente humectante está selec-
cionado del grupo formado por los Alcoholes grasos po-
lietoxilados, los Alquilfenoles polietoxilados, los Aci-
dos grasos polietoxilados, los Esteres de sorbitano, las
20 Alcanolamidas, el Alcohol cetílico, los Esteres de poli-
glicoles.

41. Una formulación según la reivindicación 1,
25 caracterizada porque el agente quelante está seleccio-
nado del grupo formado por el Acido cítrico y la sal di-
sódica del Acido etilendiamino tetracético, EDTA.

42. Una formulación según la reivindicación 1,
caracterizada porque el agente antioxidante está selec-
cionado del grupo formado por el Acido Ascórbico, el BHT,
30 el Sulfito sódico, Bisulfito sódico y el Metabisulfato
sódico.

43. Una formulación según la reivindicación 1,
caracterizada porque el agente conservador está selec-
35 cionado del grupo formado por los derivados amonio cua-

1 ternarios, como Cloruro de Benzalconio, el Bromuro de Ce-
tilmetilamonio, el Cloruro de Cetilpiridina, los deriva-
dos organomercuriales, como el Timerosal, el Acetato
fenilmercúrico y el Nitrato Fenilmercúrico, y los p-Hi-
5 droxibenzoatos de metilo y de propilo, y sus sales sódi-
cas, el Clorbutanol, el Alcohol Beta-Feniletílico, el
Alcohol bencílico, el Diacetato de Clorhexidina, el Di-
gluconato y el Acido Sórbico.

10 44. Una formulación según la reivindicación 1,
caracterizada porque el excipiente está seleccionado en-
tre agentes que incrementen la solubilidad (Ciclodex-
trinas), agentes Crioprotectores (Dextrano, Manitol,
Acido Cítrico, Acido Tartárico) cuando la forma farma-
cética resultante precise ser un preparado extemporá-
15 neo para mejorar la estabilidad, los excipientes utili-
zados normalmente en pomadas farmacéuticas (Aceite mine-
ral, Parafina, Lanolina, Colesterina, etc.), o los ex-
cipientes utilizados normalmente en la obtención de hi-
drogeles (Poli(hidroxietilmetacrilato), Poli(N-vinilpi-
20 rrolidona), Alcohol Polivinílico, Polímeros del Acido
Acrílico, como son todos los tipos de Carbopol).

45. Aplicación de las formulaciones de las rei-
vindicaciones 1 a 44 anteriores para el tratamiento de
las inflamaciones e infecciones oculares.

25

30

35